

**Н. А. Пулина, В. В. Новикова,  
Ф. В. Собин, А. С. Кузнецов**

*<sup>1</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, 2,  
fff-2005@mail.ru*

## **ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(ГЕТ)АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ И МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ИХ ОСНОВЕ**

**Ключевые слова:** 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновые кислоты, мази, противогрибковая активность.

Известно, что среди клинически значимых микромицетов грибы рода *Candida* являются наиболее часто встречаемым патогеном, приводящим к различным по тяжести состояниям, начиная от поверхностного кандидоза до системных поражений внутренних органов.

Ранее нами показано, что производные 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот обладают низкой острой токсичностью и проявляют различные виды биологического действия, в т. ч и противомикробный эффект по отношению к типовым штаммам микроорганизмов [1–8]. Однако противогрибковая активность подобных соединений прежде не изучена. В продолжение работ для проведения биологических испытаний нами получены пять рядов производных кислот, содержащих фармакофорные фрагменты адамантила, бензо[d]тиазолила, 2-пиримидинила, по методикам, описанным в работах [4, 6, 7].

Исследование противогрибковой активности полученных соединений проведены микрометодом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Чувствительность каждого из штаммов определена в двух повторях, за минимальную подавляющую концентрацию образца принимали его концентрацию в последней прозрачной лунке серии разведения. Первичные результаты обработаны с использованием стандартных статистических методов [9]. В качестве сравнения использовали данные Де Вита (De Vita, 2012) по флуконазолу [10].

Выявлены ряды соединений с высоким противогрибковым действием в отношении тест-штамма *C. albicans* 885-653 NCTC. Изучены закономерности строения веществ с их активностью.

На основе наиболее активных производных были созданы экспериментальные мягкие лекарственные формы (мази, гели). С целью выбора оптимального состава нами изучено 6 композиций на основах гидрофобного и гидрофильного характера. Действующее вещество вводилось различными технологическими способами: либо в виде суспензии с добавлением соответствующей вспомогательной жидкости, либо по типу эмульсии.

Для определения противогрибковой активности полученных экспериментальных мягких лекарственных форм использовали трехгнездный вариант метода диффузии в агар [9]. В качестве препаратов сравнения выбраны Пимафуцин крем 2 % (Италия) и Клотримазол крем 1 % (Польша), в качестве контроля использовали мазевую основу. Согласно полученным данным, высокую активность на уровне или выше препаратов сравнения проявили мазевые композиции на основе полиэтиленоксидов (ПЭО-400, ПЭО-1500). Изучаются механизмы действия новых производных 2,4-диоксобутановых кислот. Исследования в данном направлении будут продолжены.

#### Список литературы

1. Пулина Н. А., Юшков В. В., Собин Ф. В. и др. Патент на изобретение RU № 2396262 С2 (10 августа 2010).
2. Пулина Н. А., Юшков В. В., Собин Ф. В. и др. Патент на изобретение RU № 2401837 С2 (20 октября 2010).
3. Пулина Н. А., Собин Ф. В., Рубцов А. Е. и др. Патент на изобретение RU № 2459813 С1 (27 августа 2012).
4. Pulina N. A., Sobin F. V., Yushkova T. A. et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2014. Vol. 48, № 8. P. 505-508.
5. Пулина Н. А., Кузнецов А. С., Юшкова Т. А. и др. Патент на изобретение RU № 2670200 С2 (19 октября 2018).
6. Pulina N. A., Lipatnikov K. V., Sobin F. V. et al. // Russian Journal of General Chemistry. 2018. Vol. 88, № 8. P. 1618–1622.
7. Pulina N. A., Kuznetsov A. S., Krasnova A. I. et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2019. Vol. 53, № 3. P. 220–224.
8. Пулина Н. А., Липатников К. В., Дубровина С. С. и др. Патент на изобретение RU № 2717243 (19 марта 2020).
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012.
10. De Vita D., Scipione L., Tortorella S. // European J. of Med. Chem. 2012. № 49. P. 334–342.